N° 30

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA THÉRAPEUTIQUE DU

RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

PAR LES

INJECTIONS HYPODERMIQUES DE PILOCARPINE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 8 Février 1909

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

PAR

Paul ICARD

Né à Saint-Rémy (Bouches-du-Rhône), le 16 mai 1878

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

MONTPELLIER

IMPRIMERIE Gust. FIRMIN, MONTANE ET SICARDI

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

—

1909

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET (✲) . . . . . DOYEN
SARDA . . . . . ASSESSEUR

Professeurs

Clinique médicale	MM. GRASSET (✲) Chargé de l'enseign[t] de pathol. et thérap. génér.
Clinique chirurgicale	TEDENAT (✲).
Thérapeutique et matière médicale. . . .	HAMELIN (✲)
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerv.	MAIRET (✲).
Physique médicale.	IMBERT.
Botanique et hist. nat. méd.	GRANEL.
Clinique chirurgicale.	FORGUE (✲).
Clinique ophtalmologique.	TRUC (✲).
Chimie médicale.	VILLE.
Physiologie.	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne	DUCAMP.
Anatomie.	GILIS.
Clinique chirurgicale infantile et orthop.	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique	BOSC.
Hygiène.	BERTIN-SANS (H.)
Pathologie et thérapeutique générales . .	RAUZIER. Chargé de l'enseignement de la clinique médicale.
Clinique obstétricale.	VALLOIS.

Professeurs adjoints : MM. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET
Doyen honoraire : M. VIALLETON
Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (✲), GRYNFELTT
M. H. GOT, *Secrétaire honoraire*

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	MM. VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des mal. des vieillards. .	VIRES, agrégé.
Pathologie externe	LAPEYRE, agr. lib.
Clinique gynécologique.	DE ROUVILLE, prof. adj.
Accouchements..	PUECH, Prof. adj.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU, agr.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, Prof. adj.
Médecine opératoire.	SOUBEYRAN, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE	MM. SOUBEYRAN	MM. LEENHARDT
VIRES	GUERIN	GAUSSEL
VEDEL	GAGNIERE	RICHE
JEANBRAU	GRYNFELTT Ed	CABANNES
POUJOL	LAGRIFFOUL.	DERRIEN

M. IZARD, *secrétaire.*

Examinateurs de la Thèse

MM. HAMELIN, *président*	MM. GALAVIELLE, *agrégé.*
GRANEL, *professeur.*	LAGRIFFOUL, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage de reconnaissance.

A MA TANTE MADEMOISELLE MATHILDE PLAUD

Qui a toujours été pour nous une seconde mère.

P. ICARD.

A MES FRÈRES ET A MES SŒURS

A MON BEAU-FRÈRE MONSIEUR Louis BRUN

CAPITAINE AU 3e TIRAILLEURS ALGÉRIENS

A MON AMI MONSIEUR Henri MONNIER

CONTROLEUR DES CONTRIBUTIONS DIRECTES

A TOUS MES AMIS

P. ICARD.

A MONSIEUR PHILIBERT PERRIN

MAIRE DU PLAN-DE-LA-TOUR

ET A TOUTE SA FAMILLE

A MA FIANCÉE MADEMOISELLE CELINE PERRIN

Respectueux hommage d'affection et de dévouement.

P. ICARD

A MONSIEUR LE DOCTEUR PONCET

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE A LYON

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROLLET

CHIRURGIEN DES HOPITAUX DE LYON

A MM. LES DOCTEURS

COMBALAT, ESCAT, DELANGLADE

PROFESSEURS DE CLINIQUE A L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE MARSEILLE

A MM. LES DOCTEURS

LAUGIER, BOSSUET, LEBASTEUR, PERRIMOND
PHILIP, ROUSTAN

CHIRURGIENS ET MÉDECINS DE L'HOPITAL DE GRASSE

P ICARD.

A MONSIEUR LE DOCTEUR HAMELIN

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE ET DE MATIÈRE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

Qui nous a fait l'honneur insigne de vouloir bien accepter la présidence de cette thèse.

P. ICARD.

À MONSIEUR ALFRED SEGOND

AVOCAT

Hommage de profonde gratitude et d'inaltérable affection.

P. ICARD.

AVANT-PROPOS

Arrivé au terme de nos études, c'est avec une joie sincère que nous remplissons le bien doux devoir d'exprimer notre gratitude infinie à tous ceux qui, d'une façon quelconque, ont contribué à nous faire obtenir notre diplôme de docteur en médecine.

A nos parents qui, pendant de longues années, se sont imposé les plus lourds sacrifices pour nous faire parvenir au but tant désiré, nous offrons l'expression de toute notre affectueuse reconnaissance.

A nos maîtres de Lyon, Marseille et Montpellier, nous saurons toujours un gré infini de leurs précieuses leçons et de la bienveillante sollicitude dont ils ont fait preuve à notre égard.

A nos amis, que nous quittons avec regret, nous apportons l'assurance de ne jamais rompre les liens d'étroite camaraderie qui nous ont toujours unis.

Qu'il nous soit enfin permis d'adresser du plus profond de notre cœur, nos remerciements émus à M. Alfred Segond, avocat. Son désintéressement rare, sa volonté tenace et son affection paternelle, ont su nous ramener vers nos études médicales, alors que de pénibles circonstances paraissaient nous en avoir éloigné pour toujours. Son nom restera gravé dans notre mémoire comme un exemple d'honneur et de probité, que nous nous efforcerons toujours de suivre dans la nouvelle vie que nous allons entreprendre.

Paul Icard.

INTRODUCTION

Parmi les médicaments nouveaux que, depuis trente ans, on a mis à l'étude, il en est un, le jaborandi qui, dès son apparition, éveillant une vive curiosité, donna lieu à des recherches nombreuses et variées. Originaire du Brésil où depuis longtemps il est connu sous ce nom, et employé des indigènes comme diaphorétique, le jaborandi faisait, en 1874, son apparition dans la matière médicale.

C'est à M. le docteur Coutinho de Pernambouc, que nous devons alors son introduction en France ; c'est lui qui, le premier, indiqua à traits un peu vagues le caractère général de son action. En même temps (mars 1874), Gubler publiait la première étude circonstanciée des propriétés du médicament nouveau. Un mois plus tard, Rabuteau communique à la Société de Biologie le résultat d'expériences faites sur lui-même. Puis, les expériences continuent : ce sont celles de Galippe et Bochefontaine, de Ball et Hardy ; le Mémoire si complet et si bien étudié d'Alb. Robin ; en 1875, les travaux de Vulpian, tandis qu'en Angleterre se poursuivent les travaux de Sydney, Ringer, Gould et Peart. La découverte de la pilocarpine, par Byasson, extraite en 1875 par Hardy, permet d'établir de façon définitive la valeur du médicament. De toutes parts, en France et à l'étranger, abondent les recherches et les observations. Ce sont, en Angleterre, celles de Sydney, Gould, Murrel, qui étudient en particulier les variations

thermiques et l'action comparative du jaborandi chez l'enfant et l'adulte ; de Martinwalde et Tweedy, qui insistent sur certaines particularités produites par l'emploi de la pilocarpine. Nous ne citerons que pour mémoire, à la même époque, les travaux que publient, en Italie, le professeur Catani, les docteurs Casagrande et Rovida, et chez les Allemands, Bardenhaver, Riegel, Curschmann, Lohrisch, Scotti, Weber. Dès lors, l'histoire physiologique et thérapeutique du médicament peut sembler faite, et dans la suite, elle ne recevra plus que des contradictions, des confirmations et des additions de détail.

Dans ce champ d'expériences, dont la moisson est déjà faite, nous arrivons comme un humble glaneur, sans espoir, ni prétention d'originalité. Exposer, d'après les expériences acquises à la science et d'après nos propres observations, l'action physiologique du nitrate de pilocarpine dans le rhumatisme articulaire aigu, telle est, téméraire peut-être, l'étude que nous nous sommes proposée, sans nous dissimuler combien notre inexpérience est au-dessous des exigences d'un pareil travail que nous avons divisé en quatre parties.

Dans une première partie, nous esquisserons à grands traits l'étiologie, la bactériologie et l'évolution clinique du rhumatisme articulaire aigu.

Dans une deuxième partie, nous montrerons à la suite de quelles recherches, de quelles lectures et de quelles observations cliniques, nous sommes arrivé à choisir le nitrate de pilocarpine administré en injections hypodermiques comme médicament de choix dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu.

Dans une troisième partie, nous ferons une étude succincte de cet alcaloïde du jaborandi, de sa façon d'agir et des doses auxquelles il doit être employé.

Enfin, dans une quatrième partie, nous citerons quelques-unes des plus importantes parmi les nombreuses observations que nous avons recueillies nous-même ou que nous avons empruntées à l'histoire de la thérapeutique de ce médicament.

Puisse ce qu'il y aurait de personnel dans notre travail témoigner d'une bonne volonté consciencieuse, et nous mériter la bienveillance de nos juges.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA THÉRAPEUTIQUE DU

RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

PAR LES

INJECTIONS HYPODERMIQUES DE PILOCARPINE

I

Dans les pages qui vont suivre, nous n'aurons constamment en vue que le rhumatisme articulaire aigu franc.

Nos recherches ne nous ont donné, en effet, que des résultats trop incertains pour le rhumatisme chronique, les manifestations articulaires pseudo-rhumatismales que l'on rencontre dans plusieurs maladies infectieuses, ou encore certaines formes graves, telles que : rhumatisme cérébro-spinal, rhumatisme du cœur, etc. Le traitement que nous avons appliqué ne nous a donné de résultats probants que dans la forme bien circonscrite du rhumatisme articulaire franc et aigu avant que l'infection ait intéressé secondairement aucun organe.

Le rhumatisme articulaire aigu est une inflammation

atteignant une ou plusieurs articulations. Un certain nombre de causes peuvent favoriser son apparition, et parmi celles-ci, les plus communes sont : le froid, la fatigue musculaire, le séjour dans un endroit humide. C'est, par conséquent, une affection plus fréquente chez l'homme que chez la femme, étant donné que les surmenages musculaires, les fatigues énormes, les travaux dans des endroits malsains, humides, exposés aux intempéries, incombent plus souvent à l'homme qu'à la femme. Mais le facteur le plus important de la production du rhumatisme, c'est l'hérédité. Dans la plupart des cas que nous avons observés, l'hérédité jouait un grand rôle comme cause prédisposante et, entre autres exemples, nous avons donné nos soins à un nommé Jean-Baptiste P... (voir observation n° VII), dont les deux frères et la sœur avaient eu, au même âge que lui, une crise de rhumatisme aigu, et, chose plus curieuse encore, au même membre. Nous avons même retrouvé des manifestations de cette diathèse après plusieurs générations, chez des parents éloignés du sujet, ayant subi une première atteinte.

Ce qui paraît incontestable aujourd'hui, c'est que ces différentes causes ne font que prédisposer le terrain à une infection produite par un microbe pathogène, qui, jusqu'à aujourd'hui, n'a pas été nettement défini. Plusieurs bacilles spéciaux ont été décrits par différents auteurs comme bacilles spécifiques du rhumatisme articulaire aigu. C'est ainsi qu'en 1886, Wilson, étudiant l'épanchement recueilli dans le péricarde d'un rhumatisant, a trouvé dans ce liquide des microcoques dont il a fait l'agent pathogène. Avant lui, Babes avait vu également de nombreux microcoques dans les cartilages articulaires d'un genou atteint.

En 1887, Mantle a étudié dans le sang et les articu-

lations de plusieurs rhumatisants, des microbes arrondis et des bacilles spéciaux courts et trapus. Après lui, Lucatello a trouvé également un bacille spécial. Klebs a observé, dans les végétations d'une endocardite rhumatismale, des monades assez grosses qui ont d'ailleurs été retrouvées plus tard par Pétrone toujours dans des végétations d'endocardite rhumatismale. En 1897, Achalme a fait de nombreuses expériences avec un bacille mobile, trouvé dans divers épanchements d'origine rhumatismale : ce bacille se colorant bien par le bleu de Lôfler, ne prenant pas le Gram, n'a d'ailleurs donné aucun résultat, après des inoculations à des lapins et des cobayes. Enfin, tout récemment, Thiroloix a décrit un bacille analogue. A côté de ces diverses expériences, qui n'ont eu pour but que la recherche d'un bacille spécifique, propre au rhumatisme, il convient de citer les résultats obtenus par Guttman (1886), Hirschfeld, Triboulet, Bouchard, Charrin, Salhi et Carrière, qui ont mis en évidence, dans les exsudats péricardiques, les épanchements articulaires, le sang et même les centres nerveux de divers rhumatisants. deux microbes connus déjà : le staphylocoque et le streptocoque.

On peut diviser l'évolution du rhumatisme articulaire aigu en trois périodes : période d'invasion, période d'état et période de déclin. Les deux premières se confondent presque toujours et l'on ne peut guère séparer les symptômes de la période de début d'avec ceux de la période d'état. De plus, la troisième période, pendant laquelle la situation pathologique du malade commence à s'améliorer, ne se produit qu'à condition d'instituer une médication énergique dès les premiers symptômes, de juguler le mal dès son apparition.

Le rhumatisme articulaire débute presque constamment

par une douleur légère, mal définie, au niveau d'une articulation ; c'est plutôt une sensation de gêne qu'accuse le malade quand il fait mouvoir son membre atteint ; puis, rapidement, cette douleur augmente et la fièvre apparaît, tandis que l'articulation augmente de volume. Cette triade symptomatique : douleur, fièvre, gonflement, est presque toujours la caractéristique de l'infection rhumatismale au début, mais dès ce moment d'autres symptômes peuvent se manifester, tels que certaines éruptions cutanées ou certaines inflammations concomitantes : congestion pulmonaire, pleurésie. Parfois même, exceptionnellement, l'attaque de rhumatisme peut débuter par des localisations abarticulaires intéressant le cœur, la plèvre ou les centres nerveux, et son diagnostic exact ne peut être confirmé que lorsque les jointures se prennent à leur tour.

La période aiguë de la maladie est caractérisée par l'exacerbation des différents symptômes. La fièvre est intense, se maintenant au voisinage de 39° avec de faibles oscillations ; le pouls est accéléré, variant de 100 à 120 pulsations. La douleur, quand elle n'intéressait au début qu'une articulation, ordinairement un genou ou une cheville, peut s'étendre à d'autres articulations qui deviennent le siège de douleurs spontanées, considérablement augmentées par une pression même légère, le moindre mouvement réveillant de très vives souffrances. Ces articulations sont augmentées de volume, la synoviale est distendue et au genou il est facile d'obtenir le choc rotulien. A leur niveau, la peau est marbrée de taches rouges ou présente même parfois une rougeur diffuse sur le trajet des gaines tendineuses. Ces lésions sont causées par une congestion diffuse des tissus périarticulaires et de la synoviale qui est distendue par un liquide limpide, citrin, légè-

rement fibrineux. D'après Cornil et Ranvier, les cellules cartilagineuses sont en voie de prolifération.

Lorsque le rhumatisme est généralisé, et atteint les petites jointures des mains et des pieds, l'articulation temporo-maxillaire ou la colonne vertébrale, tout mouvement devient impossible par l'excès de la douleur, les muscles eux-mêmes pouvant devenir douloureux à la pression. Les urines sont foncées, chargées en urates ; parfois, elles contiennent une quantité légère d'albumine. Le malade est affaissé et trempé de sueurs abondantes. A ce moment, de la crise, deux cas peuvent se produire : la marche vers la guérison ou certaines complications parfois mortelles. Dans le premier cas, sous l'influence de la médication : enveloppement ouaté des articulations atteintes, antithermiques, diète lactée, alcalins, chacun des symptômes perd peu à peu de sa gravité et le malade évolue assez rapidement vers la guérison, tout en restant exposé à des récidives qui, si elles se répètent, se résolvent de plus en plus mal et finissent par aboutir à des raideurs et des déformations articulaires. Mais souvent, tout en soumettant le malade à une thérapeutique énergique et bien comprise, le tableau clinique s'assombrit et l'attaque de rhumatisme, au lieu de rester localisée aux articulations, se porte vers d'autres organes, déterminant des complications plus ou moins rares et plus ou moins graves, dont certaines telles que la péricardite et surtout le rhumatisme cérébral ou spinal sont presque toujours mortelles. Parfois aussi, la mort survient longtemps après la crise de rhumatisme, à la suite d'une ancienne localisation viscérale, notamment par embolie artérielle résultant d'une endocardite, ou par insuffisance valvulaire.

II

Telle est, en général, l'évolution d'une attaque franche et aiguë de rhumatisme. Ce qui nous a frappé tout particulièrement dans le tableau clinique que nous avons essayé de tracer sommairement et que nous avons eu bien des fois sous les yeux, c'est l'apparition constante de sueurs profuses pendant toute la durée de la période aiguë. Il est évident que dans un grand nombre d'affections s'accompagnant d'hyperthermie, le malade sue ; mais il nous a semblé que dans le rhumatisme articulaire, cette sudation revêtait la forme d'une véritable crise, avait une signification particulière. Nous avons noté également, d'une façon constante, que chez les rhumatisants ayant très peu transpiré, les complications étaient plus fréquentes et le cours de la maladie plus long que chez ceux ayant longuement sué, et surtout : que la chute de la température, la diminution de la douleur et l'amélioration de tous les symptômes se produisaient toujours, à part quelques rares exceptions, après que le malade avait abondamment sué. Nous croyons donc fermement à l'existence de la crise sudorale chez les rhumatisants.

La doctrine des crises, très en honneur chez nos devanciers, est un peu tombée en désuétude de nos jours. Il est incontestable, néanmoins, qu'au milieu de ses exagérations et de ses subtilités, elle était fondée sur une interprétation attentive des efforts que tente souvent la nature pour

amener spontanément la cessation d'un état morbide. La constatation de ces mouvements naturels conduisait nécessairement à la pensée de les imiter dans un but thérapeutique, et les médecins des derniers siècles étudiaient avec soin dans ce but, la nature des crises, leur tendance salutaire ou défavorable, l'époque de leur échéance pour chaque maladie. Leur esprit observateur les ayant conduits à reconnaître qu'entre tous les flux critiques par lesquels se terminent les maladies aiguës, le flux sudoral est un des plus habituels et des plus favorables, ils attachaient un haut prix à l'emploi des sudorifiques et s'ingéniaient de mille manières à produire la sudation.

Suivant en cela leur exemple, nous avons cru que la crise sudorale survenant au point culminant de la crise de rhumatisme articulaire, était le signal de la réaction de défense de l'organisme contre l'infection, et qu'en provoquant cette crise on pouvait arriver non seulement à activer cette lutte de l'organisme contre l'action néfaste des microbes pathogènes, mais encore à la faire apparaître longtemps avant son début normal.

Il nous a semblé de plus, que cette diaphorèse ne produisait l'amélioration de la maladie, qu'en favorisant l'élimination des toxines sécrétées par l'agent infectieux primitif. Fonsagrives n'a-t-il pas dit : « L'indication d'augmenter la sueur se présente fréquemment pour faciliter l'expulsion d'un hétérogène quelconque, toxique ou morbide. » Avant nous, de nombreux thérapeutes ont essayé de traiter le rhumatisme articulaire par l'exagération des sueurs, et parmi ceux-ci : Gubler, Albert Robin et Combal, de Montpellier, ont obtenu des résultats dont nous parlerons d'autre part. Mais ce qu'ils n'ont jamais recherché, ou du moins nous n'avons trouvé nulle trace de ces recherches, c'est de tâcher de retrouver dans la sueur

des rhumatisants un indice de cette élimination toxique. A. Robin, dans son travail, rapporte le résultat de deux analyses de sueurs recueillies chez deux rhumatisants, mais il se borne à donner la moyenne de la quantité d'urée obtenue. M. Nicolini, qui pendant de longs mois s'est livré, à Montpellier, dans le laboratoire du professeur Hamelin, à de savantes expériences sur les propriétés du jaborandi, a publié dans sa thèse de 1876 les résultats qu'il a obtenus pour diverses analyses d'urines et de salive, mais il reste muet sur la question : sueurs.

Avec les faibles moyens dont nous disposions à l'hôpital de Grasse, nous avons essayé pendant de longs mois de combler cette lacune, mais l'insuffisance de notre outillage et de nos connaissances chimiques ne nous ont point permis d'arriver à un résultat probant. Nous ne signalerons que pour mémoire, qu'à plusieurs reprises, il nous a semblé obtenir, dans des sueurs de rhumatisants, une albumine mal définie, qui pourrait bien être un principe toxique sécrété par l'agent infectieux et éliminé par les glandes sudoripares. Nous n'affirmons rien, laissant à d'autres plus autorisés que nous, le soin de reprendre ces expériences et de donner des résultats certains. Ce qui nous a paru incontestable, c'est l'excellence du procédé consistant à provoquer la diaphorèse dans les crises de rhumatisme. Pour obtenir ce résultat, nous avons été naturellement conduit vers le diaphorétique le plus puissant, le jaborandi.

A. Robin l'avait employé à l'hôpital Beaujon. Voici le résultat de ses observations sur 15 malades auxquels le jaborandi avait été donné 49 fois : « En général, si l'on administre le jaborandi à un malade en proie à une violente attaque de rhumatisme articulaire aigu, le premier phénomène qui survient au moment où la sudation

se généralise est une sorte de détente générale avec sensation de bien-être ; les douleurs s'apaisent ; le malade peut même (6 cas) remuer de suite les articulations qui, tout à l'heure, étaient douloureuses au moindre attouchement. La crise finie, le patient est abattu ; la journée et la nuit se passent ordinairement dans cette accalmie. Dans tous les cas, sauf un, la diaphorèse et la sialorrhée se sont facilement produites ; souvent très considérables, elles ont été, en moyenne, beaucoup plus abondantes que dans les affections non fébriles. Sur 49 administrations, les douleurs ont été calmées 36 fois, tantôt au début de la sudation, tantôt seulement quelques heures après ; leur diminution et leur cessation ont été précédées, dans la plupart des cas, d'un sentiment particulier de dégagement. La douleur a disparu plus vite et plus complètement dans les membres enveloppés que dans les membres libres. Le gonflement et le mouvement des articulations malades ont été améliorés 26 fois. Vingt fois, des rhumatisants, tourmentés par l'insomnie, ont dormi d'un bon sommeil après le jaborandi. Deux causes sont intervenues dans ce cas : d'abord l'apaisement des douleurs, ensuite l'état de lassitude qui suivait l'action du médicament. Sur les 22 cas où elle a été suivie, la température a baissé 18 fois, a augmenté une fois ou restée stationnaire 2 fois ; la moyenne des abaissements a été de 0,4. Au point de vue des complications, ces 15 observations se répartissent ainsi : 6 cas de rhumatisme simple avec lésions cardiaques insignifiantes ; 4 cas avec endopéricardite plus ou moins intense ; 3 cas avec endocardite et pleuro-pneumonie ; 1 cas avec endopéricardite légère et phénomènes cérébraux dus à l'alcoolisme ; 1 cas avec congestion pulmonaire. L'épanchement péricardique, dans 4 cas, a disparu sous l'influence du jaborandi.» M. le professeur Combal,

de Montpellier, a traité également un certain nombre de rhumatismes par le jaborandi. Nous citerons quelques-unes de ces observations, recueillies par M. Nicolini, et qui montrent l'heureuse influence du traitement au moyen du pilocarpus, prescrit par doses de 5 grammes espacées à plusieurs jours d'intervalle.

Mais ce qui nous a frappé, dans les résultats fournis par Albert Robin et M. Nicolini, c'est la longueur des crises : certes, les résultats obtenus sont satisfaisants, mais l'attaque de rhumatisme dure des semaines entières. C'est alors que nous avons eu l'idée d'essayer d'abréger autant que possible la durée de la crise par une médication plus énergique, et que nous avons pensé à l'alcaloïde du jaborandi : la pilocarpine.

III

La pilocarpine, alcaloïde du *pilocarpus pinnatifolius*, principe actif de la plante, a été isolée en 1875 par E. Hardy, puis par Byasson, en employant à l'analyse du jaborandi le procédé employé par Schmiederberg et Koppe pour isoler l'alcaloïde de la fausse oronge. Après eux, Duquesnel et Petit, en France, Merck, en Allemagne, Jerrhard en Angleterre, se sont livrés à la recherche de l'alcaloïde et ont proposé chacun un procédé ou une modification de procédé. Nous ne décrirons ici que celui qu'a adopté la Société de pharmacie de Paris. Voici en quoi il consiste :

Après avoir épuisé les feuilles ou l'écorce de jaborandi par l'alcool à 80°, additionné d'acide nitrique étendu dans la proportion de 8 grammes par litre, on distille, puis on évapore en consistance d'extrait liquide. Celui-ci, repris par une petite quantité d'eau, est filtré ; on traite alors par l'ammoniaque en léger excès et par une grande quantité de chloroforme ; on distille le chloroforme, on dissout le résidu dans l'eau distillée acidulée par l'acide nitrique ; on filtre ; on traite de nouveau par le chloroforme et l'ammoniaque. Enfin, la solution chloroformique est agitée avec de l'eau à laquelle on ajoute goutte à goutte de l'acide nitrique en quantité suffisante pour saturer la pilocarpine. Les matières étrangères restent dans le chlo-

roforme, et par évaporation de la liqueur aqueuse, on obtient une masse cristalline de nitrate de pilocarpine très coloré et assez impur. Pour le purifier et l'obtenir en beaux cristaux, on procède de la façon suivante (méthode de Petit) : un premier lavage à l'alcool absolu froid ayant déjà donné un nitrate d'une grande blancheur , ce sel est soumis à l'ébullition dans l'alcool absolu, et l'on ajoute une petite quantité de noir animal, lavé et en grains. Cette solution alcoolique bouillante laisse déposer par refroidissement de magnifiques lamelles aplaties de nitrate de pilocarpine, d'une blancheur absolue et d'une grande pureté. Ses caractères sont : d'être soluble dans 8 portions d'eau, insoluble dans l'éther, le chloroforme, la benzine et le sulfure de carbone. L'alcool bouillant le dissout aisément, mais à froid il n'en garde qu'une minime proportion. Il donne, avec le chlorure platénique, de beaux cristaux prismatiques groupés en étoiles. C'est ce sel qui nous a servi dans nos expériences, et nous ne l'avons employé qu'en injections hypodermiques, n'utilisant ainsi que le principe actif du jaborandi et obtenant un premier avantage, signalé en maintes observations, confirmé par les nôtres propres : de supprimer les vomissements observés avec l'emploi de la plante elle-même ou de les rendre extrêmement rares. Le point important pour nous était d'obtenir la dose nécessaire, sans provoquer les accidents, parfois graves, reprochés à l'emploi de la pilocarpine. Voici la façon dont nous avons procédé : nous avons commencé par employer, pour les premiers rhumatisants que nous avons soumis à nos expériences, des solutions de nitrate de pilocarpine faiblement titrées : 0,01 pour 10 grammes. De plus, comme nous savions l'action cumulative de ce médicament, nous avons eu soin de n'agir qu'à des intervalles éloignés. Nous fai-

sions ainsi 4 injections hypodermiques d'un centimètre cube, éloignées chacune de 3 heures. Le malade absorbait donc en 12 heures 4 milligrammes. Avec cette dose, la réaction a été nulle, ou à peu près, et nous n'avons observé qu'une légère action diaphorétique n'ayant aucunement influencé la crise de rhumatisme. Nous avons alors, sur d'autres sujets, augmenté nos doses de un milligramme par injection, en diminuant les intervalles entre l'administration de chaque dose, pour augmenter son efficacité, mais en nous tenant toujours au chiffre de 4 injections. Voici les symptômes que nous avons observés avec des doses moyennes de 4 à 5 milligr., répétées quatre fois de 1/2 heure en 1/2 heure sur des malades entrant à l'hôpital en pleine crise de rhumatisme articulaire : c'est en moyenne 5 à 8 minutes après la deuxième injection, que se sont produites les premières manifestations de l'action du médicament. Parfois elles ont commencé après la première, parfois après la troisième, parfois elles ont tardé 20 ou 25 minutes, parfois même davantage après la quatrième. A. Robin les a vues tarder trois fois une heure entière. Tout d'abord, le malade perçoit un sentiment général de chaleur, parfois intense et procédant par bouffées, plus ordinairement modérée et progressive, accompagnée chez quelques sujets d'un léger frissonnement. La chaleur augmente, la face devient plus ou moins vultueuse, la surface cutanée se colore légèrement ; il y a des degrés différents, un sentiment de pesanteur, de tension ou de constriction à la tête, sentiment qui, chez certains sujets, peut être très pénible et atteindre à une véritable céphalée. Dans l'intervalle aussi, souvent comme premier symptôme, sont survenus une sensation de chaleur à la bouche et un premier crachat, d'une salive encore un

peu aérée, puis un second, puis un troisième. La salivation est établie, parfois intense, parfois manquant complètement. Cependant, le malaise du début persiste encore. Mais voici enfin, avec la première moiteur, un peu de soulagement. Bientôt la sueur commence à perler en fine rosée. Dans la majorité des cas, c'est par le front, puis la face qu'elle débute, pour de là s'étendre successivement au tronc, aux plis articulaires, et en dernier lieu aux membres inférieurs. Il n'y a là rien d'absolu, et nous avons eu quelquefois l'occasion d'observer des intervalles variables. Dix minutes après la deuxième injection, la salive et la transpiration sont en pleine suractivité. Partout la peau ruisselle, surtout au front, aux ailes du nez et à la poitrine. La seule impression désagréable tient à la fatigue musculaire. Parfois les muqueuses ont paru participer à cette hypercrinie : les paupières se sont humectées d'abord, puis les larmes, peu à peu, viennent mouiller les cils, déborder à l'angle interne de l'œil et couler lentement sur la joue. Parfois aussi nous avons observé un flux nasal assez prononcé, et son caractère de mucus le prouvait, c'était bien le fait de l'hypersécrétion propre des glandules de la muqueuse, et non pas seulement du larmoiement exagéré. A ce moment de pleine activité des sécrétions, nous avons observé une ou deux fois des épreintes vésicales ou même rectales et un besoin de miction impossible à réprimer ; alors aussi le malade se plaignait souvent d'un état sub-nauséeux plutôt que franchement nauséeux. Tous ces symptômes (les nausées à part) se maintiennent environ 20 à 25 minutes dans toute leur énergie ; pendant ce temps, la température du corps, qui s'était parfois un peu élevée, au début, revient à son chiffre primitif ou subit un léger abaissement. Le pouls ralentit graduellement, puis l'intensité des phénomènes va peu

à peu en diminuant. Finalement, le malade accuse un sentiment de refroidissement, ou même un petit frisson, quelquefois un tremblement marqué de tout le corps, et qui peut persister une demi-heure. C'est alors le signal de la fin de la transpiration, la salivation dure quelquefois quelque temps encore, mais en se faisant de plus en plus rare. La gorge est sèche ; il y a une soif assez vive et le plus souvent un besoin impérieux de nourriture. Puis le malade s'endort, et son sommeil est régulier et dure sans interruption jusqu'au matin, quand la médication a été pratiquée le soir. Le lendemain, à son réveil, il se sent brisé, moulu, mais il accuse un soulagement sensible et constate lui-même une amélioration appréciable dans son état. La température a diminué, le pouls s'est ralenti, la douleur, localisée à une ou plusieurs articulations, paraît moins violente. Les jours suivants, chacun des symptômes morbides du rhumatisme s'atténue peu à peu, et au bout de 8 jours, 5 jours, souvent 3 jours, la crise est complètement avortée, et le malade peut quitter l'hôpital une semaine ou quinze jours après, complètement guéri. Tel est l'ensemble des phénomènes que nous avons en général observés avec des doses modérées de un centigramme et demi ou deux centigrammes. Nous avons choisi la dose de 0,02 centigrammes parce que c'est avec elle que nous avons obtenu les améliorations les plus rapides, sans phénomènes sérieux d'intolérance, alors qu'avec 2 centigr. et demi ou 3 centigrammes, des troubles divers commençaient à se manifester. Et voici de quelle façon nous avons procédé : pour éviter les phénomènes d'accumulation, ainsi que nous l'avons déjà dit, il nous a paru bon de mettre un intervalle d'une demi-heure entre chacune de nos injections. De plus, pour condenser l'action du médicament et ne pas trop diffuser la dose employée, nous avons tenu à

limiter nos injections au nombre de 4, de telle sorte que, en employant régulièrement une solution de 0,10 pour 10 grammes, nous avons fait constamment 4 piqûres d'un demi-centimètre cube ; nous exposons plus haut les phénomènes provoqués chez le malade par ces 4 injections. Quant aux résultats obtenus, ils nous ont paru tout à fait convaincants, et c'est pourquoi nous avons tenu à les signaler. Les points particuliers sur lesquels nous devons insister, c'est que la durée de la crise a été en général réduite dans de notables proportions. Parfois nous avons vu la douleur persister après la chute de la température, parfois c'est le contraire qui s'est produit ; en général, nous avons eu une moyenne de 4 jours de période aiguë.

Nous avons rarement noté les complications cardiaques, si fréquentes dans les crises de rhumatisme, et nous n'avons jamais vu revenir à l'hôpital pour récidive un rhumatisant traité par les injections sous-cutanées de nitrate de pilocarpine. L'action dépressive produite sur l'organisme du malade n'a jamais été la cause d'une anémie grave consécutive, et une nourriture saine et abondante a, dans la plupart des cas, réconforté rapidement le sujet affaibli par une perte totale de plusieurs litres d'eau. Nous avons essayé d'étendre cette méthode thérapeutique à l'enfance, en employant des doses relatives à l'âge du petit malade, et nous publions plus loin une observation qui démontre l'excellence des résultats obtenus.

Pour terminer, nous disons d'ailleurs que cette conception que nous nous sommes faite du traitement des crises du rhumatisme articulaire aigu par la pilocarpine n'est pas une utopie médicale, et la preuve nous en est fournie dans les découvertes que nous avons faites pendant les recherches effectuées pour la rédaction de cette étude. Albert Robin et Gubler, en 1875, ont traité des crises de

rhumatisme par le jaborandi en infusion : nous citons deux de leurs observations.

A Montpellier même, le professeur Combal a soumis avec succès plusieurs rhumatisants au traitement par le jaborandi. Nous citons également les résultats obtenus par lui dans nos observations.

Plus exactement encore :

En 1877, Constantin Paul, à l'hôpital Saint-Antoine, à Paris, a obtenu d'excellents résultats en traitant plusieurs cas de rhumatisme articulaire aigu et subaigu par les injections sous-cutanées de chlorhydrate de pilocarpine, à la dose de 0,02 ; nous citons également deux de ses observations. Quant à la façon dont agit la pilocarpine sur l'organisme, plusieurs théories ont été émises. Nous ne ferons que citer celle de Vulpian, qui attribue les effets sialagogues et diaphorétiques du jaborandi et de son alcaloïde à une action paralysante, produite sur les fibres que le grand sympathique fournit aux vaisseaux glandulaires : de la sorte, l'activité constante de ces fibres nerveuses, qui entretiennent le tonus vasculaire se trouvant abolie, les vaisseaux se dilatent et la sécrétion des glandes s'exagère.

OBSERVATIONS

Observation première

(Nicolini. — Thèse de Montpellier, 1876).

Toussaint Po..., 21 ans, né à Ajaccio, soldat au 2e génie, Entré à l'hôpital Saint-Eloi, salle Saint-Lazare, le 18 février 1876, dans le service du professeur Combal. Rhumatisme articulaire subaigu.

Pas d'antécédents héréditaires. Il a toujours joui d'une bonne santé jusqu'à l'année dernière, où il fut atteint une première fois de rhumatisme ; la maladie dura deux mois. Il y a six jours, il prit froid et éprouva des douleurs au cou-de-pied. Ces douleurs lui permirent de continuer son service pendant trois jours, puis les deux genoux furent pris ; il entre à l'infirmerie, où il passe deux jours et il est envoyé à l'hôpital.

19 février. — Les deux genoux et les deux articulations tibio-tarsiennes sont enflées et douloureuses ; les mouvements sont impossibles. Fièvre peu intense : 38°2. Pouls : 60 ; langue rouge sur les bords. Appétit diminué. Rien au cœur. On prescrit 5 grammes de jaborandi en infusion ; ouate et taffetas gommés sur les articulations douloureuses.

20 février. — Hier, le malade a salivé et sué considé-

rablement. Les phénomènes furent suivis d'une amélioration sensible. On prescrit 5 grammes de jaborandi en infusion.

21 février. — Hier, effet considérable du médicament : le malade a mouillé deux chemises et salivé un plein crachoir. Le malade souffre moins et ses articulations atteintes ont diminué de volume ; elles ne sont plus aussi douloureuses au toucher.

23 février. — Le malade va mieux. Nouvelle dose de jaborandi de 5 grammes en infusion.

24 février. — Hier, le malade a transpiré et salivé moins que les autres fois. On ordonne 6 grammes de jaborandi en infusion.

25 février. — Le malade a beaucoup sué et salivé hier. Amélioration considérable. Les mouvements dans les articulations n'exaspèrent pas la douleur jusqu'à la rendre insupportable. Le malade demande à être nourri davantage.

28 février. — L'amélioration se continue ; frictions avec baume tranquille laudanisé sur les quatre articulations malades, et le 11 mars, le malade sort guéri.

Le sujet de cette observation a pris quatre doses de pilocarpine, et chaque fois on a pu constater une amélioration sensible de la maladie, qui d'ailleurs présentait des caractères assez bénins. La durée du rhumatisme fut de 17 jours, sans compter la convalescence, qui fut de courte durée, grâce à la bonne constitution du sujet.

Observation II

(Nicolini. — Thèse de Montpellier, 1876).

Le nommé V... Jacques, terrassier, âgé de 29 ans, originaire d'Espagne, entre, le 26 décembre 1875, à l'hôpital

Saint-Eloi, salle Saint-Vincent, service de M. le professeur Combal.

Rhumatisme articulaire aigu.

Parents bien portants. A l'âge de dix ans, il a eu une première atteinte de rhumatisme qui dura trois mois ; vers l'âge de dix-huit ans, il a eu les fièvres intermittentes pendant cinq mois. Il y a sept jours, il a été exposé toute la journée à la pluie, et le soir même, il a éprouvé dans le dos, le long de la colonne vertébrale, de violentes douleurs ; il s'est fait frictionner avec de l'eau-de-vie camphrée, et les douleurs ont disparu, pour se reporter dans le genou droit. Le rhumatisme s'est étendu ensuite au genou gauche, puis à l'articulation métacarpo-phalangienne droite ; la main gauche, et enfin l'articulation scapulo-humérale droite furent prises successivement. Incapable du moindre travail ; il garde le lit. Les douleurs avaient précédé d'un jour l'apparition de la fièvre. Après être resté sept jours au lit, il se décide à se faire transporter à l'hôpital. Nous observons le gonflement de toutes les articulations précitées, douloureuses à la moindre pression et au moindre mouvement. A l'auscultation du cœur, on perçoit la rudesse et le prolongement du premier bruit ; rien n'indique une lésion de cet organe ou de ses enveloppes. Fièvre assez intense ; pouls à 70 ; appétit diminué. On prescrit 5 grammes de jaborandi en infusion.

28 décembre. — Le médicament a produit, hier, ses effets physiologiques ordinaires, mais les effets thérapeutiques ont été peu sensibles. 5 grammes de jaborandi et tisane de chiendent.

29 décembre. — La transpiration a été plus abondante hier ; la douleur et la tuméfaction des articulations malades ont diminué. 6 grammes de jaborandi.

30 décembre. — Hier, il a bien transpiré et salivé. La

nuit, il souffre plus que le jour, cependant il se trouve mieux. On constate au cœur un bruit de souffle au premier temps. Nouvelle dose de jaborandi à 6 grammes.

31 décembre. — Le malade se sent mieux ; néanmoins, les douleurs et la fièvre, bien que diminuées, persistent. On prescrit :

Sulfate de quinine.	0,80 centigr.
Acide tartrique.	0,50 —
Eau distillée	40 gr.
Sirop de Maloët	12 —

Une cuillerée toutes les heures.

1er janvier. — On reprend le sulfate de quinine. Jusqu'au 5, il prend tous les jours du jaborandi, en même temps qu'on fait des onctions sur les articulations malades avec du baume tranquille laudanisé et application d'ouate.

6 janvier. — Hier, il a moins salivé et moins transpiré que les autres fois ; cependant, il y a une amélioration très sensible. Il soulève l'épaule et peut imprimer de légers mouvements aux articulations malades. Le bruit de souffle a disparu.

11 janvier. — Il va bien et demande à manger davantage. On continue les onctions avec le baume tranquille laudanisé. On prescrit 60 grammes de vin de quinquina, qu'il prend jusqu'au 2 février, jour où il sort guéri de l'hôpital.

Le sujet de cette observation a pris en tout huit doses de jaborandi. D'après la lecture de ce qui précède, on peut facilement voir que le pilocarpus a produit d'excellents effets dans ce cas. Déjà, à la seconde dose, l'amélioration fut constatée. La durée de la maladie, jusqu'à la convalescence, fut de 23 jours, la durée totale de 45 jours.

Observation III

(A. Robin. — Journal de thérapeutique de Gubler, 1875, tome II, page 15).

Charles L..., garçon de cuisine, 17 ans, salle Saint-Louis, numéro 20. Entré le 2 décembre 1876. Rhumatisme articulaire aigu. Première atteinte : début le 30 novembre.

Les membres inférieurs sont fortement pris, les genoux surtout sont extrêmement douloureux. Peu de chose dans les membres supérieurs, mais l'articulation sterno-claviculaire et celles de la colonne cervicale sont gonflées et très douloureuses. Fièvre, insomnie, inappétence, langue saburrale, constipation, etc. Peu de sueurs. Au cœur : souffle très léger au premier temps à la pointe. Quelques irrégularités du pouls.

3 décembre. — A 10 heures 35 du matin, on donne une infusion de 5 grammes d'écorce de jaborandi dans 150 grammes d'eau. A ce moment, température axillaire : 38°9 ; température rectale : 39°2. Pouls : 72. Salivation immédiate, qui cesse deux minutes après.

10 heures 45. — Température axillaire, 38°8. Pouls, 84. La salivation recommence et devient rapidement abondante. Quelques nausées.

10 heures 50. — Peau absolument sèche.

10 heures 57. — Température rectale, 39°1. Début de la moiteur.

11 heures. — La sueur est bien établie. Vive envie d'uriner, mais peu de ténesme vésical.

11 heures 10. — La sueur est très abondante. Pouls, 94. Début de l'hypersécrétion bronchique. Le malade expectore fréquemment. Etat nauséeux peu prononcé.

10 heures 25. — Température axillaire, 38°8. Sueur de plus en plus abondante ; augmentation de la sécrétion lacrymale.

12 heures 30. — La salivation a cessé, mais la sueur continue toujours, quoiqu'elle commence à décliner.

2 heures. — La sueur cesse seulement.

4 décembre. — Grande amélioration dans la plupart des articulations atteintes. Température axillaire, 38°4. Température rectale, 39°1. Pouls, 53.

5 décembre. — Va beaucoup mieux.

7. — Demande à manger. Température normale.

11. — Se lève depuis deux jours.

Observation IV

(Kercéa. — Thèse de Paris, 1877).

Charles D..., 61 ans, serrurier, entré à l'hôpital Saint-Antoine, service du docteur Constantin Paul, le 3 mai 1877, pour un rhumatisme articulaire aigu. Ce malade a déjà eu, il y a huit ans, un premier accès de rhumatisme qui l'a retenu au lit pendant trois mois. Il y a trois semaines, il fut pris d'un nouvel accès. Les articulations ne sont pas très douloureuses, mais la tuméfaction est assez notable pour empêcher le malade de faire des mouvements. Rien au cœur ; pas d'épanchement dans les séreuses. Traitement : eau de Vichy.

19 mai. — Température : 36°6. Pouls : 62. On pratique la première injection de pilocarpine à 11 heures et quart du matin. Dose : un centimètre cube d'une solution contenant 0,02 pour 100.

2 heures 1/2. — Rien. Nouvelle injection avec la même dose.

4 heures. — Peau chaude et humide, mais pas de transpiration proprement dite.

7 heures. — Température : 37°7. Le malade n'a pas transpiré du tout.

Le lendemain matin, à 10 heures 3/4, nouvelle injection au bras d'une dose plus forte (1 milligr. 1/2) de chlorhydrate de pilocarpine. Température : 36°8. Pouls : 60.

11 heures 1/2. — Le malade commence à transpirer par tout le corps.

1 heure 1/2. — La transpiration continue. Température : 37°6. Pouls : 68.

3 heures 1/2. — La transpiration a été assez abondante pour que le malade soit obligé de changer de chemise.

Le lendemain matin, 21 mai, le malade accuse de la diminution des douleurs articulaires et de la douleur. Température : 36°4. Pouls : 70.

11 heures. — Injection au bras de 2 milligrammes de pilocarpine.

2 heures. — Le malade commence à transpirer par tout le corps.

3 heures 1/2. — Le malade est en pleine transpiration. La transpiration dure en tout deux heures. Amélioration dans l'état du malade.

22 mai. — Température : 36°. Pouls : 76.

10 heures. — Injection au bras de 5 milligrammes de pilocarpine.

2 heures 1/2. — Transpiration moins forte qu'hier durant jusqu'à 4 heures 1/2.

23 mai. — 10 heures : Injection de un centigramme de pilocarpine. Température : 36°6. Pouls : 64.

2 heures. — La transpiration recommence à se montrer par tout le corps et dure jusqu'à 4 heures.

24 mai. — Température : 36°8. Pouls : 64.

10 heures. — Injection de 2 centigrammes de chlorhydrate de pilocarpine.

10 heures 10. — Salivation qui dure demi-heure et fournit 250 grammes de liquide.

10 heures 1/2. — Transpiration abondante qui dure jusqu'à midi. La quantité d'urine rendue dans les 24 heures est d'un litre. Réaction neutre. Densité : 1022.

25 mai. — Température : 36°8. Pouls : 60.

11 heures 1/2. — Injection de 3 centigrammes de chlorhydrate de pilocarpine. Cinq minutes après commence la salivation, qui dure jusqu'à midi 1/2, c'est-à-dire 40 minutes, et qui fournit une quantité totale de 280 grammes.

12 heures 3/4. — Transpiration abondante qui dure une heure.

2 heures. — Température : 36°3. Pouls : 62. Pas d'effets désagréables.

A partir de 2 centigrammes, on a vu s'établir la salivation et les symptômes s'amender.

Observation V

(Kercéa. — Thèse de Paris, 1877).

Prudent C..., 36 ans, fondeur en fer, entre, le 17 mai, à l'hôpital Saint-Antoine (service du docteur Constantin Paul). Rhumatisme monoarticulaire de l'épaule. Pas de blennorragie ; est malade depuis huit jours ; a déjà eu une première attaque il y a 6 ans.

19 mai. — A midi : Température : 37°6. Pouls : 60. A midi 1/2, injection hypodermique de 0,002 milligr. de chlorhydrate de pilocarpine.

A 2 heures 1/2. — Répétition de la même injection.

A 3 heures. — Le malade commence à transpirer de

tout le corps ; la transpiration continue en augmentant, pour diminuer à partir de 4 heures.

A 5 heures. — La peau est encore humide. Température : 38°4. Pouls : 60 Urine des 24 heures : 1 litre 20. Densité : 1026, réaction acide, pas d'albumine.

20 mai. — A 11 heures 1/2 : Température : 37°. Pouls : 70. On pratique une nouvelle injection. Dose : 0,005.

A midi. — La sueur commence à couvrir la face et les membres inférieurs.

A 1 heure 1/4. — Elle est générale, excepté sur le dos. Température : 37°5. Pouls : 76. La transpiration diminue à partir de 2 heures 1/2. Dans la nuit, il a beaucoup transpiré. La douleur de l'épaule a diminué. Pas de symptômes du côté du tube digestif. L'urine rendue dans les 24 heures est d'un litre. Densité : 1023, acide et sans albumine.

21 mai. — 11 heures du matin : Température : 37°4. Pouls : 72.

Injection avec la même dose : 0,005.

La transpiration a commencé à 1 heure 1/2 et a duré 2 heures 1/2.

La transpiration de la nuit a été assez forte. Les mouvements de l'épaule sont plus libres. Urines : 0.80. Densité : 1022. Acide.

22 mai. — 10 heures du matin : Température : 37°2. Pouls : 68. Pupille normale. Injection de la même dose : 0,005. La sueur s'est montrée à midi 1/2 et dure jusqu'à 2 heures 1/2.

Température : 38°. Pouls : 76.

23 mai. — 10 heures du matin : Température : 37°6.

Injection de 0 gr. 01 centigr. de chlorhydrate de pilocarpine.

A midi. — Le malade a commencé à transpirer jusqu'à

2 heures. Le malade dit que 10 minutes après l'injection, il a senti dans la bouche une plus grande quantité de salive, mais ce phénomène dure peu. A 2 heures, température 38°. Pouls 68. Urine, 1 litre. Densité : 1.022 acide, pas d'albumine. La douleur de l'épaule a diminué, les mouvements limités sont cependant plus faciles.

24 mai, 10 heures du matin. — Température, 37°3. Pouls 80. Injection de 0 gr. 02 centigr. de chlorhydrate de pilocarpine. A 10 heures et quart, la sueur se montre et couvre tout le corps ; elle persiste jusqu'à 11 heures et quart où elle commence à diminuer.

25 mai. — Nouvelle injection de 0,03 ; après 10 minutes, la transpiration s'établit en même temps que la salivation qui dure vingt minutes. La sueur dure jusqu'à 1 heure et demie. La douleur de l'épaule paraît avoir complètement disparu.

Observation VI

(Personnelle).

Jean-Baptiste P..., 45 ans, journalier, entré le 3 mai 1907 à l'hôpital de Grasse, salle de médecine hommes.

Cet individu est malade depuis trois jours et pour la première fois. Il fut pris, le 31 avril, de douleurs dans les deux genoux, qui rendirent la marche impossible et le forcèrent à garder le lit. Le lendemain matin, les articulations tibio-tarsiennes se prirent à leur tour, ce qui l'obligea à entrer à l'hôpital.

Aucun antécédent pathologique personnel.

Curieux antécédents héréditaires et collatéraux. Le père et la mère auraient souffert et souffrent encore fréquemment de douleurs aiguës dans les genoux. A deux frères

et une sœur, qui ont présenté chacun, à l'âge de 25 ans, tous les symptômes d'une crise analogue à celle dont il souffre aujourd'hui.

Les articulations malades sont gonflées, rouges, augmentées de volume, douloureuses, cette douleur s'augmentant par le toucher. Les synoviales des genoux paraissent distendues par une assez grande quantité de liquide et on perçoit le choc rotulien des deux côtés. La température est à 39°5. Le pouls à 100. A 5 heures, on fait au malade, à la fesse gauche, dans l'espace rétrotrochantérien, une injection sous-cutanée d'un demi-centimètre cube avec une solution de nitrate de pilocarpine à 0,10 pour 10 gr. d'eau.

Dix minutes environ après cette injection, la peau de son visage se colore légèrement, tandis que les yeux s'humectent. En même temps, une sueur peu abondante perle sur son front. Au bout d'une demi-heure, on fait, à la fesse droite, une deuxième injection hypodermique avec la même solution et la même dose. Au bout de quelques minutes, le malade commence à transpirer plus abondamment tandis que l'hypersécrétion nasale augmente un peu. Rien n'est modifié du côté de la température, du pouls ou de la douleur. On refait une troisième piqûre après avoir laissé écouler une nouvelle demi-heure, et finalement, après le même espace de temps, on pratique une dernière injection toujours suivant la même règle. A ce moment, la température monte très légèrement, tandis que le pouls s'accélère un peu. Le patient a le visage fortement coloré, il est trempé de sueur et se plaint de quelques nausées et d'une légère céphalée, mais il ne vomit pas. Cette sudation extrêmement intense dure pendant une heure environ, puis elle se ralentit et finit par disparaître en laissant après

elle un état d'épuisement qui plonge le malade dans un profond sommeil.

Le lendemain matin, la température est à 39°, le pouls à 94. Le malade se plaint de douleurs dans le dos et souffre toujours beaucoup de ses articulations atteintes. Il est en proie à une soif assez vive et boit fréquemment. Rien de particulier.

5 mai. — Température au matin, 38°5. Pouls 80. Etat général excellent. Les articulations sont toujours gonflées, mais elles ne sont plus rouges et le contact de la main est moins douloureux.

6 mai. — Température : 38°4. Pouls, 82. Le malade demande à manger avec insistance. Son état est aussi satisfaisant que possible. On constate un léger dégonflement des genoux. Les chevilles sont à peine tuméfiées et toutes les articulations, très douloureuses le premier jour, laissent maintenant le malade au repos. Il dort bien, ne se plaint plus et commence à mobiliser ses membres.

7 mai. — Température matin et soir, 37°. Pouls normal. Etat général toujours de plus en plus satisfaisant. Etat local considérablement amélioré.

Le 10 mai, la guérison est complète et le malade recommence à manger. Il sort de l'hôpital en parfait état de santé le 17 mai, après un séjour à l'hôpital de quinze jours, pendant lesquels il n'a souffert sérieusement que trois jours, grâce à la thérapeutique employée.

Observation VII

(Personnelle).

Lucien R..., 24 ans, mineur à Rocquavignon, salle de médecine hommes, à l'hôpital civil de Grasse. Aucun anté-

cédent pathologique. A son entrée à l'hôpital, présente les symptômes suivants : douleur aiguë au genou droit, qui est augmenté de volume et très sensible à la pression ; fièvre intense, 39°9. Langue saburrale, urines chargées. Etat général mauvais.

Nous faisons au malade en 2 heures 4 piqûres de 1/2 centimètre cube avec solution de nitrate de pilocarpine, à 0,10 pour 10. Après la deuxième piqûre, le malade se met à suer abondamment ; la salivation est également augmentée et le malade accuse une soif intense ; toutefois, il ne manifeste aucun trouble de quelque sorte que ce soit. La température à ce moment n'a pas varié, seule la douleur paraît avoir un peu cédé. Après la quatrième piqûre, le malade est trempé et l'on est obligé de le changer plusieurs fois de chemise dans l'espace de 2 heures. Il demande toujours à boire, mais prétend ne plus sentir sa douleur au genou ; la température est de 39°8. Petit à petit, la sudation diminue : elle a complètement cessé huit heures après la dernière piqûre, le traitement ayant été commencé à 4 heures du soir.

Le lendemain matin, la température est de 38°1. Le malade se sent épuisé, mais beaucoup mieux. L'articulation atteinte est légèrement dégonflée et presque complètement indolore. Le soir, la température ne remonte qu'à 38°5. Trois jours après, le malade recommence à manger et il sort de l'hôpital au bout de huit jours, complètement guéri.

Le seul traitement auquel il a été soumis pendant toute la durée de son séjour à l'hôpital, a été : Injections sous-cutanées de pilocarpine pendant le premier jour, diète lactée pendant les trois premiers jours, toniques et reconstituants pendant la convalescence.

Observation VIII

(Personnelle).

Jean Mat..., 18 ans, salle de médecine, Hospices Réunis de Grasse.

Entré le 6 avril à 2 heures de l'après-midi. Se plaint de violentes douleurs à la cheville et au genou droit ; ces deux jointures sont augmentées de volume, très douloureuses et le malade ne peut nous laisser rechercher le choc rotulien, la moindre palpation lui occasionnant une souffrance intolérable. La température est de 39°3, le pouls bat à 112 pulsations à la minute, mais l'auscultation du cœur ne nous révèle rien de particulier.

Antécédents pathologiques. — Le malade dit avoir eu la fièvre typhoïde à l'âge de 10 ans et avoir ressenti plusieurs fois déjà des douleurs articulaires dans les *deux* membres inférieurs, mais il assure que jamais ces douleurs n'ont été aussi fortes qu'en l'état actuel et qu'elles n'ont jamais été accompagnées de fièvre avant son entrée à l'hôpital. Il travaille depuis deux mois dans les sous-sols humides et malsains d'une parfumerie en qualité d'homme de peine. Prétend n'avoir jamais contracté de blennorragie et l'examen reste, en effet, négatif sur ce point.

Le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu ne paraissant pas discutable, on met le malade au régime lacté et on entoure les jointures douloureuses d'une épaisse couche de coton. Puis, à 6 heures du soir, on lui fait, à la région externe de la cuisse gauche, une piqûre de 1/2 centimètre cube avec une solution de nitrate de pilocarpine à

0,10 pour 10 ; le malade ne réagit pas. Au bout d'une demi-heure, on fait une deuxième piqûre avec la même dose : l'effet du médicament commence alors à se manifester par une rougeur assez marquée de la face, un peu de larmoiement, une accélération du pouls qui monte à 122 et le commencement de la sudation. On laisse écouler une nouvelle demi-heure, puis on pratique une troisième piqûre et enfin, toujours au bout du même temps, une quatrième piqûre de 1/2 centimètre cube. Quelques minutes après la dernière piqûre, le sujet est très rouge, la température est à 39°8, le pouls à 120, le larmoiement s'est accru et s'accompagne d'hypersécrétions nasale et salivaire ; la soif est intense, le malade demande fréquemment à boire et se plaint de quelques battements pénibles dans la tête.

Au bout d'une vingtaine de minutes, tous ces phénomènes disparaissent ; le pouls se ralentit, la température redescend aux environs de 39°5 ; il ne reste qu'une sudation extrêmement abondante qui dure environ 2 heures et demie, pendant lesquelles on a dû plusieurs fois changer le linge. Le traitement, commencé à 6 heures du soir, s'est poursuivi jusqu'à 11 heures ; le malade se dit épuisé et il s'endort d'un profond sommeil ; la température est à 38°9, son pouls à 120.

Le lendemain matin, la température est à 38°, le pouls à 102 ; les articles malades sont toujours gonflés, mais un peu moins douloureux ; l'état général est très satisfaisant. Le soir, la température est à 38°1, le pouls à 104, le malade a passé une excellente journée.

Le jour suivant, les températures sont de 37°5 au matin et de 37°6 le soir. Le pouls est à 80 pulsations, le genou et la cheville atteints sont notablement dégonflés et la douleur est à peine perceptible.

Trois jours plus tard, tous les symptômes morbides ont complètement disparu et le malade recommence à s'alimenter. La crise a donc duré trois jours seulement sous l'influence de la médication employée.

Observation IX

(Personnelle).

Louise G..., cuisinière, 42 ans, célibataire, réglée à l'âge de 12 ans. Entre à l'hôpital de Grasse, le 15 août 1907. Nous obtenons d'elle les renseignements suivants :

Son père et sa mère, qui sont morts tous les deux, le père à 58 ans d'une affection cardiaque, la mère à 60 ans d'une affection pulmonaire, ont souffert pendant toute leur vie et surtout dans leurs dernières années, de douleurs ayant intéressé successivement diverses articulations.

Elle-même n'a jamais été malade, sauf pendant l'année 1905, durant laquelle elle aurait souffert à plusieurs reprises d'une douleur à l'épaule droite. Depuis cette époque, elle n'a plus rien ressenti jusqu'à ces derniers jours. A ce moment, la douleur a reparu toujours à la même épaule, plus forte qu'autrefois à tel point qu'elle a été obligée d'interrompre son travail ; les jours suivants, les articulations de la main du même côté se sont prises à leur tour, lui causant par moments des souffrances intolérables ; c'est alors qu'elle est venue à l'hôpital.

A son entrée, la température est à 40°, le pouls à 120, l'auscultation du cœur n'offre rien de particulier, la respiration est accélérée, le facies grippé, les urines chargées en urates. Le moindre mouvement imprimé au bras droit réveille des douleurs aiguës dans l'épaule et la main. L'ar-

ticulation de l'épaule n'est ni rouge, ni augmentée de volume, mais elle est douloureuse à la pression. Les doigts de la main du même côté sont gonflés, rouges ; on remarque de plus une certaine longueur diffuse sur le trajet des gaines tendineuses.

La malade est mise au repos absolu avec diète lactée. On lui applique le traitement à la pilocarpine : 4 injections de 1/2 centimètre cube de demi-heure en demi-heure, de nitrate de pilocarpine en solution à 0,10 pour 10. Ces piqûres sont pratiquées à la fesse droite de 1 h. à 3 h. de l'après-midi. Après quelques légers signes d'intolérance, elle sue abondamment pendant 3 ou 4 heures et s'endort. Le lendemain matin, aucun symptôme n'a cédé et l'amélioration ne commence à se faire sentir que le surlendemain. Les différents symptômes ont à peu près complètement disparu en six jours. Comme aucun autre médicament n'a été prescrit à la malade durant cette période, il est probable que les toxines sécrétées par l'agent infectieux, cause de la maladie, ont été éliminées en grande partie pendant la crise sudorale, puisque l'attaque de rhumatisme a eu une durée très courte sans aucune complication, de quelque ordre que ce soit.

Observation X

(Personnelle.)

Gustave L..., 17 ans, ouvrier cordonnier. Entre le 3 janvier à l'hôpital de Grasse, dans la salle de médecine hommes. Envoyé par le docteur Lebasteur, médecin de l'Assistance publique avec le diagnostic : rhumatisme articulaire aigu du genou gauche.

Aucun antécédent pathologique ; pas de blennorragie ancienne ou actuelle.

Antécédents héréditaires. — Son père souffre de fréquentes douleurs rhumatismales.

A son entrée, la température est de 39°, le pouls de 120 ; le premier bruit du cœur est légèrement assourdi, l'articulation malade est tuméfiée, très douloureuse surtout à la pression, le choc rotulien est perceptible. Gustave L... aurait commencé à souffrir de son genou gauche trois jours auparavant, mais les douleurs ne se seraient exacerbées que le jour même de son entrée à l'hôpital. .

On le met au repos au lit, à la diète lactée, puis on lui fait, à la fesse droite, en deux heures, de 3 h. à 5 h. du soir, quatre piqûres de 1/2 centimètre cube de nitrate de pilocarpine (solution à 0,10 p. 10). Il sue abondamment pendant presque toute la durée de la nuit, sans troubles autres qu'une légère hypersécrétion salivaire et oculo-nasale, ainsi qu'un peu de céphalée. Après la première piqûre, il a été pris d'un besoin violent de déféquer, sans coliques, et les selles rendues ont été bien moulées, naturelles. Au matin, la température n'a baissé que de 2/10, mais le pouls est à 104. Le genou est toujours gonflé et douloureux. On n'institue aucune nouvelle médication ; cependant, petit à petit, les jours suivants, la température baisse, la douleur et le gonflement diminuent, le pouls redevient normal, et au bout de quatre jours, le malade est à peu près bien.

Etant donné, qu'en général, tout rhumatisme abandonné à lui-même dure pendant un temps assez long et se complique de localisations plus ou moins graves, il paraît évident que la brièveté de la crise en présence de laquelle nous nous sommes trouvé et l'absence de toute complication est due à l'action éliminatrice provoquée par la pilocarpine.

Observation XI

(Personnelle).

Julien Bos..., âgé de 7 ans et demi. Entré à l'hôpital de Grasse, le 10 décembre 1906, avec le diagnostic : polyarthrite rhumatismale aiguë.

Antécédents héréditaires. — Le malade ne peut nous renseigner lui-même et il a été accompagné à l'hôpital par une personne étrangère à sa famille.

Antécédents personnels. — Dit avoir eu la rougeole à l'âge de 4 ans. Est bien conformé, paraît vigoureux, est un peu grand pour son âge.

Commémoratifs. — Habite la campagne avec ses parents : est allé chercher des escargots dans un bois après plusieurs jours de pluie, il y a une quinzaine de jours. Le lendemain de ce jour-là, a commencé à tousser, sans cracher, sans avoir ressenti ni frissons, ni point de côté. Il tousse encore actuellement, mais d'une façon inconstante et légère. Il y a à peu près cinq jours, a éprouvé une douleur dans les chevilles le matin en se levant, douleur supportable qui ne l'a pas empêché de venir à l'école de Grasse. Mais le soir, il a eu beaucoup de peine pour refaire le chemin de l'école à la campagne et en arrivant chez lui, il s'est plaint à ses parents de douleurs aiguës dans les chevilles et les genoux. On l'a fait coucher, on l'a frictionné avec un liniment quelconque, mais il n'a pu dormir, se plaignant d'avoir froid et surtout de ne pouvoir mobiliser ses membres inférieurs sans une extrême souffrance. Il est resté couché chez lui jusqu'à aujourd'hui, souffrant toujours beaucoup, avec des périodes

d'exacerbation et des périodes de rémission, mais toujours dans l'impossibilité absolue de pouvoir remuer les jambes. Ce que voyant, les parents ont envoyé chercher le docteur Perrimond, qui nous l'envoie à l'hôpital avec le diagnostic cité plus haut.

Etat pathologique. — La température est de 38°5, le pouls un peu rapide : 100 pulsations à la minute, la langue est saburrale, l'anorexie complète ; les chevilles et les genoux sont douloureux à la pression et à la suite de mouvements spontanés ou provoqués ; ils sont gonflés, la coloration de la peau est normale et l'épanchement synovial paraît être peu abondant. L'auscultation du cœur ne nous révèle aucun signe spécial, l'auscultation des poumons nous laisse percevoir quelques gros râles muqueux. Etant donné que l'enfant a vite grandi, on explore minutieusement et méthodiquement les diaphyses, les épiphyses et les articulations des membres atteints, pour rechercher s'il n'existe pas un point douloureux osseux, quelconque, pouvant être le résultat de douleurs osseuses fébriles de naissance ou une ostéomyélite aiguë, pouvant être confondues avec le rhumatisme articulaire aigu, à cause du voisinage des articulations : cet examen est négatif et le diagnostic d'arthralgie rhumatismale paraît certain.

On enveloppe les jointures malades de coton, on met l'enfant à la diète, puis, quelques heures après son entrée à l'hôpital, c'est-à-dire à 4 heures du soir, on lui fait, à la fesse droite, une piqûre d'un centimètre cube avec une solution à 0,05 pour 10 de nitrate de pilocarpine. Quelques minutes après, le petit malade est pris de quelques nausées et de douleurs de tête légères. Il est rouge, agité et sue abondamment. Son pouls s'est accéléré, mais la température n'a pas varié.

Une heure après, on lui fait une deuxième piqûre avec

la même dose et la même quantité et au même endroit : l'enfant continue à transpirer abondamment sans phénomènes autres qu'une extrême agitation et une soif intense. La sudation dure environ 3 heures, puis se ralentit et finit par cesser tout à fait ; à ce moment, l'agitation a fait place à une profonde fatigue et un besoin impérieux de sommeil. La température a baissé d'un dixième, le pouls est toujours un peu rapide. Dans le courant de la nuit, on lui administre un peu de sirop de tolu pour la toux.

Le lendemain 11 décembre, l'enfant se réveille en toussant ; puis, il se plaint de ses membres inférieurs qui le font toujours souffrir ; mais l'état général est meilleur que la veille. La température est de 38°2, le pouls à 100. On ordonne une potion calmante pour la toux et on le laisse au repos. Rien de particulier durant la journée ; le soir, la température et le pouls n'ont pas sensiblement varié.

12 décembre. — Température au matin, 38° ; le soir, 38°1. Pouls, 90 pulsations. Les mouvements sont toujours douloureux, mais la douleur spontanée paraît très atténuée.

13 décembre. — Température, 37°5. L'enfant est très dispos, il demande instamment à manger, et remue légèrement ses membres malades, mais ces mouvements lui arrachent toujours quelques plaintes, quoique les jointures aient repris à peu près leur volume normal.

Du 14 au 17 décembre. — L'amélioration devient de plus en plus sensible ; la toux a également cédé et l'enfant recommence à manger. Toutefois, il y a toujours une certaine gêne pour lui à remuer ses membres atteints.

20 décembre. — L'enfant mange bien, il s'amuse dans le lit, ne se plaint de rien et remue ses jambes sans aucune douleur ; on le fait lever le lendemain.

Dans cette observation, l'unique que nous ayons pu recueillir concernant un enfant, nous avons observé qu'avec une dose de 0,01 centigramme seulement de nitrate de pilocarpine en deux piqûres espacées d'une heure, l'enfant avait abondamment sué. La fièvre et surtout les douleurs ont persisté assez longtemps, malgré cette sudation ; cependant, du moment où le traitement a été commencé, la marche vers la guérison a suivi son cours petit à petit, d'une façon progressive et surtout sans complications de quelque nature que ce soit.

Observation XII

(Personnelle).

Emile Gr..., 40 ans, charron, venant de Nice. Accompagné à l'hôpital par un agent de police. A été trouvé sur la voie publique, couché par terre, dans l'impossibilité absolue de se mouvoir.

Antécédents héréditaires. — Mère aliénée. Père mort à l'âge de 60 ans, de cardiopathie (?).

Antécédents personnels. — Fièvre typhoïde à l'âge de 21 ans, pendant son service militaire au 141e de ligne à Marseille : maladies multiples depuis quelque temps, qui lui ont valu de nombreux séjours dans les hôpitaux de la région : pneumonie, ictère, grippe. N'a jamais souffert de douleurs quelconques jusqu'à ce jour. Mène depuis un an une existence misérable sur les grands chemins, couchant presque constamment dehors ; prétend avoir reçu la pluie sur le dos pendant trois jours, durant son voyage à pied de Nice à Grasse.

L'auscultation des poumons et du cœur ne révèle rien

de particulier ; aucun signe de blennorragie ancienne ou actuelle. Pas de fièvre, pouls normal. Se plaint de ne pouvoir remuer ni bras, ni jambes. Un examen attentif ne révèle pourtant rien de particulier. Vers le soir, se plaint d'avoir froid. On le réchauffe, mais pendant une heure environ, il frissonne, malgré une épaisse couche de couvertures et des boules d'eau chaude aux pieds. On prend sa température : 39°5. Pouls, 90. Pendant toute la nuit, le malade ne peut dormir, accusant un malaise indéfini dans ses quatre membres, au niveau des articulations et surtout au niveau du genou droit. Le lendemain matin, ce genou est douloureux à la pression, légèrement augmenté de volume, les mouvements sont impossibles, la fièvre est intense, le pouls rapide, l'état général assez sérieux. On pratique à 9 heures une injection de pilocarpine dans la fesse avec une solution de 0,10 pour 10 de 1 1/2 centimètre cube ; l'état du malade ne varie pas, aucune réaction ne se produit et la douleur est toujours très aiguë au niveau du genou droit, tandis qu'elle paraît avoir disparu dans les autres membres ; l'enflure de la jointure malade a même augmenté et l'épanchement synovial paraît assez conséquent. Au bout d'une demi-heure, on pratique une nouvelle injection sous-cutanée dans la fesse gauche. Quelques minutes après, le malade est pris de nausées et il fait quelques efforts pour vomir ; son pouls est rapide, son visage rouge, onctueux ; il sue abondamment. On fait successivement deux autres injections semblables en laissant s'écouler une période d'une demi-heure entre chacune d'elles ; aucun autre signe d'intolérance ne s'est produit et la sudation est extrêmement énergique. Le lendemain matin, le malade se dit épuisé, mais on peut constater un mieux très sensible ; la température est brusquement tombée à 37°8, le pouls est normal, régulier ; seule,

la douleur du genou persiste, accompagnée toujours d'une assez forte augmentation de volume. Trois jours après, le genou est dégonflé et la douleur a complètement disparu, mais le malade est atteint d'anorexie et paraît épuisé ; on le garde pendant un mois à l'hôpital, mais pendant tout ce temps, on n'a à le soigner que pour anémie, les symptômes d'infection articulaire ayant cédé en trois jours.

CONCLUSIONS

Il se peut que la diaphorèse intense provoquée par l'injection sous-cutanée de nitrate de pilocarpine, dans les cas de rhumatisme articulaire franc et aigu, favorise l'élimination par la sueur des toxines fabriquées par l'agent infectieux ayant produit le rhumatisme. Nos recherches modestes et forcément limitées et l'état de nos connaissances chimiques et bactériologiques ne nous permettent aucune affirmation à ce sujet.

Mais ce que nous avons remarqué d'une façon constante, pendant le cours de nos expériences, c'est l'amélioration sensible suivie d'une guérison rapide, produites par les injections sous-cutanées de ce médicament chez les rhumatisants soignés par nous à l'hôpital de Grasse.

Nous ne faisons que livrer à l'appréciation de nos maîtres et de nos camarades les résultats que nous avons obtenus, leur laissant le soin de reprendre et de perfectionner après nous ces expériences thérapeutiques que nous n'avons fait qu'ébaucher.

BIBLIOGRAPHIE

Albertoni. — Sull' azione della pilocarpina (Gazz. med. ital. prov. veneta. Padova, 1878, XXI, 89-92).

Ambrosoli. — Ricerche sperimentali sullo jaborandi (Gazz. med. ital. prov. veneta, Padova, 1875, XVIII, 89-92).

Auber. — Breves consideraciones acerca de algunos puntos de la acion fisiologica del jaborandi (Mem. Soc. Anat. espan., Madrid 1875-76, IV, 501-525).

Auquier. — Notes sur les effets thérapeutiques de la pilocarpine (Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Montpellier, 1883, V, 10-12).

Azary. — Adatok a jaborandi nyalzaszto hatasa ertelmezéséhez (jaborandi comme remède diaphorétique). (Orvosi hetil, Budapest, 1876, XX, 1025-1035).

Byasson. — Journal de thérapeutique, 10 mars 1815.

Brenac. — Recherches comparatives sur le jaborandi, la jaborine et la pilocarpine (Thèse de Lyon, 1879).

Bochefontaine et Galippe. — In Gaz. med., 46e année.

Baillon. — Sur les jaborandis (Journal de pharmacie et de chimie).

Coutinho et Gubler. — Note sur un nouveau médicament diaphorétique et sialagogue (Journal de thérapeut., 1874).

Chouppe. — Pilocarpine et jaborandi (Gaz. hebdomadaire de méd., Paris 1880, XVII, 129-33).

Ciaramelli. — Le innezzioni ipodermiche di nitrati di pilocarpina (Giorn. internaz. di Sc. med., Napoli 1879.

Concetti. — La pilocarpina et l'accesso febrile : communicazione preventive (Gazz. med. di Roma, 1880).

Carrieu. — Quelques considérations sur le jaborandi (Revue méd. et pharm. du Midi, Montpellier 1875).

Carville. — Résultat de quelques expériences sous l'action du jaborandi (Paris 1874).

Chappelle et Droullon. — Le nitrate de pilocarpine (Année méd., Caen 1876-77, ii 136-7).

Saint-Germain (de). — Etude clinique et expérimentale sur la pathogénie du rhumatisme articulaire aigu (Thèse de Paris, 1873).

Dumas (P.). — Du chlorhydrate de pilocarpine (Thèse de Paris, 1875).

Duclos. — Contribution à l'étude de l'action thérapeutique de la pilocarpine (Thèse de Lyon, 1872).

Dupré. — Sur le jaborandi et la pilocarpine (Montpellier Médical, 1881).

Dor. — Notice sur le chlorhydrate de pilocarpine (Lyon Médical, 1878, t. XXVII, p. 117-120).

Edelmann. — Ueber Pilocarpin und seine Wirkung (Dresde 1883).

Federschmidt. — Zur Wirkung des Pilocarpium mur (Erlangen, 1877).

Fonsagrives. — Matière médicale (article jaborandi et pilocarpine).

Féréol. — Journal de thérapeutique, 1875, p. 45.

Ferrini. — Di un cosa di reumatosi guarita col jaborandi (Gaz. ital. med. lomb., Milano 1877).

Fleury. — De la sudation appliquée au traitement des rhumatismes musculaires (Gaz. méd., 1850).

Gillet de Grandmont. — De l'action du nitrate de pilocarpine (France médicale, 1878, p. 515).

Gubler, Baillon, Planchon. — Sur le jaborandi (Journal pharm. et chim., 1875).

Gubler. — Journal de thérapeutique 1875, t. II, p. 283.

— Sur les jaborandi du docteur Coutinho (Journal de pharmacie et de chimie, avril 1875).

— Journal de thérapeutique n° 5, 10 mars 1874.

Gerrard. — The pharmaceutical journ. and transact. (1er mars et 5 juin 1875).

Gerne. — De la valeur thérapeutique du jaborandi et de la pilocarpine (Concours médical, Paris 1882, n. 62-66).

Green. — On some therapeutical applications of pilocarpine (Tr. Am. Ophth. Soc. N. Y., 1881, III, 302-305).

Hardy (E.). — Revue des sciences médicales, t. IX, p. 167-1815).

Hogyes. — Jahresbericht de Hoffmann et Schwalbe, 1881.

Harbulot. — Contribution à l'étude du chlorhydrate de pilocarpine dans quelques-uns de ses rapports avec la physiologie et la thérapeutique (Thèse de Nancy, 1879).

Hardy (E.). —Bulletin de thérapeutique, 1875, tome 89, page 458.

Hardy et Calmels. — Sur la constitution de la pilocarpine (Journ. de pharmacie et de chimie, Paris 1886, V. XIV, 257-262).

— De la pilocarpine. (Compte-rendu Acad. des Sciences de Paris, 1886, c. 116-119).

— Sur la composition et la synthèse de la pilocarpine (Compte-rendu Soc. de Biologie, Paris, 1887, t. IV, 486).

Hardy et Bochefontaine. — De l'action des alcaloïdes du

jaborandi sur la sécrétion des glandes. (Comptes-rendus Soc. de Biologie, Paris 1876).

— Sur l'action physiologique des Pilocarpus pinnatus et pilocarpus simples cultivés en Europe (Gaz. med. de Paris, 1876).

Higgens. — Cases treated by hypodermic injections of pilocarpine (Lancet, London, 1882).

Hollmann. — Ueber die Gebersthülfliche Bedeutung des Pilocarpins (Halle, 1881).

Hochhalt. — Action de la pilocarpine dans le rhumatisme chronique (Budapesth, 1890).

John Keating. — Philadelphia medical Times.

Kercea (Demetre). — Etude sur le chlorhydrate de pilocarpine (Thèse de Paris, 1877).

Kosciakiewicz. — Observations sur l'emploi des sudorifiques à haute dose dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu (Bull. Acad. méd. Paris, 1843, t. IX, p. 833-39).

Lavraud. — La pilocarpine. Etude physiologique et thérapeutique (Thèse de Lille, 1883).

Leyden. — Propriétés physiologiques du chlorhydrate de pilocarpine (Bulletin de thérapeutique, 1878).

Luchsinger et Fraenkel. — Action de la pilocarpine sur les glandes sudoripares (Rev. de Hayem).

Lohrisch. — Ueber die Wirkungen des Jaborandi (Berlin, 1875).

Magnus. — Zur Kenntniss der Wirkung subentaner Tinspritzungen von Pilocarpin (Thérap. Monatsh., Berlin, 1888).

Morton. — Some experiments on the action of pilocarpine (Glascow, 1879).

Nolé. — Bulletin de thérapeutique, 1841, t. 31, page 204.

Nicolini. — Etude botanique, pharmacologique et chimi-

que, physiologique et thérapeutique du pilocarpus pennatifolius (Thèse de Montpellier, 1876).

Pereira (J.). — The elements of materia medica and therapeutics (Fourth edition, I, London, 1854).

Pilicier. — Contribution à l'étude du jaborandi, médicament sudorifique et sialagogue (Thèse de Lausanne, 1875).

Pitois. — Etude sur le jaborandi et la pilocarpine (Thèse de Paris, 1879).

Pouchet. — Pharmaco-dynamie. Tome IV, pages 603-609.

Pigeolet. —Contribution à l'étude des effets thérapeutiques de la pilocarpine. (Journal de méd., chir. et pharmacol., Bruxelles 1881).

Ringer (Sydney). — A Handbook of therapeutics (London, Lewis, 1869).

Robillard. — Thèse de Lille 1881, p. 30-31.

Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales (article jaborandi).

Rabuteau. — Contribution à l'étude du jaborandi (Union médicale, 1874).

Ringer et Gould. — On the jaborandi (the Practionner, 1874).

Riegel. — Ueber die therapeutische Anwendung des jaborandi (Berlin, Klin. Wochens., 1875).

Renzi (de). — Sugli effeti della pilocarpina (Riv. clin. e. therap., Napoli, 1883, Vol. 222-225).

Robin (Albert). Etudes physiologiques et thérapeutiques sur le jaborandi (Journal de thérapeutique, Paris, 1874, 880-930).

— Du jaborandi. De son action physiologique et thérapeutique (Bull. et mém. Soc. de thérap., Paris, 1875, 132-147).

— Note additionnelle sur le jaborandi (Compte-rendu Soc. de Biologie, Paris 1875).

Sandras. — Considérations thérapeutiques sur la sueur et sur les sudorifiques (Bulletin de thérapeutique, tome VII).

Serre d'Alais. — Bulletin de thérapeutique, 1845, tome 29, page 559.

Straus. — Revue des sciences médicales, 1880.

Siredey. — De l'emploi thérapeutique du chlorhydrate de pilocarpine (Journ. de méd. et chir. prat., Paris, 1875, 1840-42).

Spilmann. — Notes sur la pilocarpine (Arch. gén. de méd., Paris 1872).

Tizzoni et Chioconni. — Clin. di Bologna, 1875.

Vulpian. — Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses (Paris 1875).

— Etudes physiologiques des poisons (Rev. des sciences biologiques, t. IV, p. 486, 1879).

Vibert. — Toxicologie.

Voegtle. — Das pilocarpin mit Rücksicht auf seim gegenwartige therapeutische Bedeutung (Ueberlingen, 1887).

Vulpian. — Action du jaborandi sur la sueur (Progrès Médical, Paris 1875).

Wagner. — De l'action thérapeutique du jaborandi (Bulletin de thérapeutique, 1877).

Worner. — Ueber die Anwendung des Pilocarpin (Freiburg, 1886).

Vu et permis d'imprimer
Montpellier, le 3 février 1909.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé
Montpellier, le 2 février 1909.
Le Doyen,
MAIRET

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !